

KANSERDE KEMOTERAPİ VE İMMÜNOTERAPİNİN AKTÜEL DURUMU

Dr. Metin Aran (*)

Tıbbın günümüzde çözüm bekleyen en önemli konularından birisi de hiç şüphesiz kanser ve tedavisindeki problemlerdir. Esasında kanser tedavisinde cerrahi tedavi ve radyoterapinin değeri inkâr edilemez fakat herşeye rağmen yaygın ya da ilk tedavilerden sonra bu klinik tabloyu gösteren vakalarda onkolojistler zaman zaman başka tedavi yöntemlerinin ihtiyacını duymuşlardır. İşte bu noktadan çıkışla son çeyrek asır içerisinde kanser tedavisinde yeni bir alan açılmış ve son yıllarda da buna bir yenisi ilâve edilerek kemoterapi ve immünoterapinin klinik uygulamalarına başlanmıştır.

Kanser kemoterapisinde uygulanan sitostatik ilâçların deoxyribonükleik asidin sentez ve fonksiyonları ile ilişkili prosesüslere etkili olduklarını biliyoruz. Bu etkilerini özellikle nüvede DNA üzerinde ve hücre protoplasmasında ribozomlarda gösterirler. Ribozomlar hücre nüvesi çeperinden hücre zarına doğru uzanan endoplasmik retikulum üzerinde yerleşmişlerdir. Nüve içerisinde DNA'nın düklikasyonu ile husule gelen ve şeklini alacağı RNA'nın habercisi olan haberci (messenger RNA) protoplasmadaki taşıyıcı (transfer RNA) yardımıyla ribozomlarda (ribozomal RNA) yı meydana getirir. İşte sitostatikler genellikle bütün bu mekanizmanın çeşitli safhalarında etkilerini göstermektedirler.

Bugün kanser kemoterapisinde uygulanan ilâçların verdiği sonuçları onkolojinin diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırarak değerlendirebilmek zordur. Çünkü klinik sonuçlar yeni yeni alınmaya başlanmıştır ve tam bir realizasyon imkânı yoktur. Ayrıca deneysel alanda birçok yeni ajan bulunmaktadır. Hatta zaman zaman bunların sınıflanmasının yapılması dahi zorlaşmaktadır. Bununla beraber literatür bilgisi bize bu tip ilâçların iki yönlü sınıflanabileceğini göstermektedir.

1. Hücre hayat siklüsunda etkiledikleri fazlara göre,
2. Kimyasal yapılarına göre.

(*) SSK. Beyoğlu Hastahanesi Radyobioloji ve Onkoloji Kliniği.

Bugünkü bilgilerimize göre hücre hayat siklusu sentezis, pre-mitotik dinlenme devresi, mitozis ve post-mitotik dinlenme devresi olarak dört faz göstermektedir. Hücre siklusunun uzama ve kısaltmaları bir takım amino asit metabolizması ve protein sentezinin cereyan ettiği post-mitotik safhada olmaktadır. Normalde hudutlu olan bu faz proliferatif aktivitenin arttığı hallerde kısaltmakta ve bu aktivitenin yavaşladığı hallerde uzamaktadır. O halde fizyolojik olarak yenilenen hücreler ve genç embriyolarda bu faz kısaltmıştır. Ayrıca tümör hücrelerinde fizyopatolojik olarak bu fazın yine kısaltmış olduğunu görüyoruz. Kemoterapötik ajanları işte bu hücre siklusunda etkiledikleri fazlara göre üç büyük grupta toplamaktayız.

1. Siklin bütün porsiyonlarındaki hücrelere etkili ve etkisi hücrelerin proliferatif devresine bağlı olmayan ajanlar.

2. Siklin yalnızca bir fraksiyonundaki hücrelere etkili ve etkisi proliferatif devredeki hücrelerin fraksiyonuna bağlı olabilen ajanlar.

3. Siklin birkaç fraksiyonundaki hücrelere etkili ve etkisi hücrelerin proliferatif devresine bağlı olan ajanlar.

Kemoterapötik ajanlar etkiledikleri hücre hayat siklusundaki fazlara göre diğer bir görüş ile, absöleden ziyade rölatif bir ayırım ile «spesifik» ve «non-spesifik» olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu ayırımı göre özel tek bir faza tesir gösteren ilâçlar spesifik ve birkaç faza tesir eden ilâçlar non-spesifik grupta toplanır.

Ajanların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmasını bazı araştırmacılar değişik tiplerde yapmış olmakla beraber, önemli olmayan farklar bir yana bırakılırsa, bütün anti-kanseröz ilâçları altı grupta toplamak mümkündür.

1. Alkilleştirici ajanlar

- A. Nitrogen mustard grubu
Nitrogen mustard (Diohloren)
Mannitol mustard (Degranol)
Chlorambucil (Leukeran)
Melphalan (Atkeran)
Cyclophosphamide (Endoxan)
- B. Sulfonic acid esterleri
Busulfan (Myleran)
- C. Etyteneimine grubu
Thio-tepa (Thio-tepa)
TEM (TEM)
Trenimon (Trenimon)
- D. Diepoxide grubu

Alkilleştirici ajanlar kimyasal yünden hücre fonksiyonlarında vital önemde rolü olan kimyasal grupları alkilleştirerek tesir ederler. Alkilasyon olayında bir alkil grubu herhangi bir moleküldeki (H) atomu ile yer değiştirir. Biyolojik seviyede yapılan çalışmalarda DNA'nın alkilasyona en hassas molekül olduğu tesbit edilmiştir. Bu molekülde alkilasyonun imidazol halkasında «7» pozisyonundaki guaninde husule geldiği tesbit edilmiştir.

2. Antimetabolitler

- A. Folic acid antagonistleri
Amethopterine (Methotrexate)
- B. Purine analogları
6-mercaptapurine (Purinethol)
Azathiopurine (İmuran)
- C. Pyrimidine antagonistleri
Cytosine arabinoside (Cytarabine)
5-fluorouracil (5-Fluorouracil)

Bu grup ilaçlardan folic acid antagonistleri DNA sentezinde folic acid'den dihydrofolic acid ve bundan da tetrahydrofolic acid sentezlerine etkili folic reductaze ve dihydrofolic reductase enzimlerini bloke ederek aşırı DNA sentezini önlerler. Purine analogları 5-phosphoribosyl pyrophosphate'tan nukleik asid sentezine giden köprüde çeşitli yerlere etki ile bu sentezi kırarlar. Pyrimidine antagonistleri ise carbamyl aspartate'tan başlayarak nukleik asid sentezine giden yolda değişik fazlarda blokaj yaparlar.

3. Bitki orijinliler

- A. Colchicum alkaloidleri
Colchicin
Democolcin
- B. Podophyllum alkaloidleri
Glikozitler (SP-I ve SP-G)
- C. Vinca Rosea alkaloidleri
Vinblastine (Velbe, vinblastin)
Vincristine (Oncovin, Vincristin)

Esasında bitki alkaloidlerinin etki şekli kesinlikle bilinmemektedir. Yalnız bilinen bir şey varsa, bu alkaloidlerin etkisi ile hücre mitozunun metafaz safhasında durduğudur.

4. Antineoplastik antibiotikler

Actinomycin-D (Dactinomycin, Cosmogen)
Actinomycin-C (Sanamycin)
Mytomycin-C (Mytcmycin-C)
Methyl-Myt-C (Porfiromycin)
Mithramycin (Mithracin)
Rubidomycin (Daunorobicin)
Bleomycin (Bteocin)
Adriamycin

Bu grup ilâçların da etki şekli kesin olarak ortaya konulmamış olmakla beraber protein ve RNA sentezi inhibisyonu ve DNA üzerindeki direkt etkileri bilinmektedir.

5. Hormonlar

Estrogen hormonlar
Progestin hormonlar
Androgen hormonlar
Adrenal Steroid hormonlar

Hormonların etki şekli için müşterek bir açıklama yapmak mümkün değildir. Her tip hormonun kullanıldığı çeşitli tümörlerde etki şekilleri farklar göstermektedir.

6. Sınıflandırılmayanlar

Hydroxyurea
Procarbazine (Natulan)
BCNU (Carmustine)
CCNU
L-asparaginase
O,P'DDD

Özellikle kemoterapötik ajanların kimyasal sınıflamasından da görüldüğü gibi uygulamadaki geniş ilâçlara rağmen klinikte kullanılanlar bunlara oranla çok azdır. Bu suretle klinik uygulama oldukça kolaylaşmaktadır. Bununla beraber tıbbi tedavinin her alanında olduğu gibi bu ilâçların da bilgili ve tecrübeli ellerde ve bir onkoloji planı içerisinde uygulanmaları gerekir. Bir onkoloji planı içerisinde yapılacak tedavi yönteminin her halde ana hatları ile sınırlandırılmasında fayda vardır.

- A. Tümör operablendir veya radyoterapi uygulanabilir
 - 1. Preoperatuar veya preradyosyonik kemoterapi
 - 2. Peroperatuar veya radyoterapi esnasında kemoterapi
 - 3. Postoperatif veya postradyosyonik kemoterapi
- B. Tümör inoperablendir ve radyoterapiden istifade etmeyecektir
 - 1. Kemoterapi için cerrahi tedavi ve veya radyoterapi tümör hacmini küçültür
 - 2. Operasyon veya radyoterapi için kemoterapi tümör hacmini küçültür
- C. Malignite yaygındır
 - 1. Kemoterapi

Yukarıda belirtilen ve ana hatları çizilen onkolojik tedavi planı sitostatiklerin bu yöntem içerisinde ne kadar geniş bir yer tuttuklarına işaret etmektedir. O halde bugünkü bilgilerimize göre, klinik uygulamada bir takım tedavi tiplerini kullanmak zorunluluğu vardır. Biz bugün kanser kemoterapisinde kullanılan ajanları klinikte üç tipte uygulamaktayız.

- 1. Kombinasyon tedavisi
 - a. Cerrahi tedaviye kombine olarak
 - b. Radyoterapiye kombine olarak
- 2. Lokal tedavi
 - a. İzole bir alanın tedavisi
 - b. Boşlukların tedavisi
- 3. Sistemik tedavi
 - a. Tek kemoterapötik ajan olarak
 - b. Kombine kemoterapötik ajanlar olarak

Bugün kemoterapi-radyoterapi ilişkileri komoterapi-cerrahi tedavi ilişkilerinden daha ileri durumdadır. Yalnız işaret etmek gerekir ki, hayvan deneyleri ve son yıllardaki klinik uygulamalar bu ilişkinin de ileride büyük mesafeler kaydedeceği izlenimlerini vermektedir.

Lokal tedavide gaye perfüzyon ve enfüzyon teknikleri ile izole bir alanın veya boşluklardaki efüzyonların semptomatik tedavisidir. Uygulanan ajanlar uygulanan yol ve hastalığın tipine göre değişiklikler göstermektedir.

Plöral ve peritoneal efüzyonlarda genellikle parasentezden sonra 20 cc serum fizyolojik içinde 0.2-0.4 mg/kg nitrogen mustard uygulanmaktadır. İlk bakışta ajanın buradaki etkisinin anti-tümöral olduğu düşünülebilir. Fakat hadisenin bu tip etkiden ziyade tahriş yoluyla olduğu ortaya konulmuştur. Sitostatiklerden başka ajanlarla (örneğin atesrin) hatta steril talk pudrası ile aynı sonuç alınmıştır. Bu maddeler plöra veya peritonu tahriş ederek meydana getirdikleri sikatrisk dokusu ile yeniden serum sızmasına kısmen veya tamamen mani olmaktadır.

Bunların dışında bazı primer beyin tümörleri ve menenkslerin lösemik infiltrasyonlarında teka-içi, karaciğer tümörlerinde arter hepatik, idrar kesesi tümörlerinde enstellyasyon, kadın genital organ tümörlerinde pelvik enfüzyon, bronş kanserlerinde ve baş-boyun kanserlerinde ve özellikle ciltteki melanomalarda arteriyel perfüzyon yolları kullanılmaktadır.

Sitostatik ilaçları sistemik uygulamalarda özellikle solid tümörlerin yaygın ve metastatik tiplerinde kullanılmaktadır. Bu tip klinik tablolarda literatürde çeşitli uygulama şekilleri görmek mümkündür. Klinikte sık görülen bir grup tümörde literalürle uyuşan şöyle bir sıralama yapmak mümkündür.

Meme kanseri: Kadınlarda en sık görülen malignitelerden birisi olan meme kanserinde tedavi yönünden gerçekten henüz kesin bir uyuşma olmadığını söylemek mümkündür ve halâ bu malignite orta yaşlardaki kadın ölümlerinin başında gelmektedir. Bugünkü tedavi yöntemine göre bu hastaları kemoterapi uygulaması ve hormon manipülasyonları yönünden hemen iki gruba ayırmak gerekir. Pre-menapozal ve Pcst-menapozal hastalar. Premenapozal hastalarda her halde ilk adım coferektomi olacaktır. Varılan klinik sonuçlar göstermiştir ki, tek başına coferektomi veya kemoterapi uygulanan hastalarda alınan sonuçlara oranla iki yöntemin kombinasyonu ile alınan sonuçlar daha yüz güldürücüdür. Bundan sonraki adım ise kemoterapi olacaktır. Post-menapozal hastalarda ilk adım hormon manipülasyonlarıdır. Özellikle destek dokusu metastazlarında androjen ve yumuşak doku metastazlarında östrojen hormonlar uygulanmaktadır. Bu tip hastalarda androjen etki şekli kesin olarak bilinmediği gibi ayrıca pre-menopozal hastalarda hastalığı alevlendiren östrojenlerin de etkisi kesinlikte ortaya konulamamıştır. Her halde memenin östrojen bağlama kapasitesi üzerinde yapılan son yıllardaki çalışmalar belki de bir süre sonra bize yön gösterici olabilecektir. Progestin hormon-

ların bazı lokal vakalarda güzel etki gösterdiği halde yaygın vakalarda alınan sonuçların yeterli olmadığı gözlenmektedir. Post-menopozal hastalarda da ikinci adım kemoterapidir. Her iki grupta da ablatif tedaviye bugün fazla yer verilmemektedir.

Sitostatik ilaçların birçoğu meme kanseri tedavisine girmiştir. Kanser kemoterapisinin bütün alanlarında olduğu gibi meme kanserinde de başlangıçta tek ilaç tedavisi uygulanmıştır. Fakat 1969 yılında Costanzi ve Coltman'ın yaygın tümörlerde ortaya attıkları dört-ilaç kombinasyonu ardından yine aynı yılda Cooper meme kanserinde mhtotrexate, vincristine, cyclophosphamide, 5-fluorouracil ve prednison ile beş-ilaç tedavisini uygulamıştır. Cooper ilk bildirimlerinde % 90 oranında antitümöral etki elde ettiğini açıklamakla beraber daha sonraki çalışmacılar bu oranı % 50-65 arasında vermişlerdir. Bizde cyctophosphamide, 5-fluorouracil, testoviron ve prednison ile uyguladığımız dört-ilaç kombinasyonu ile % 60'a varan anti-tümöral etki elde edebildik. Bu tedavi metodumuz ile plöral epanşimanlarda tekrarlama olmadı, akciğer, karaciğer ve beyin metastazları geriledi. Ayrıca öyle sanıyoruz ki, methotrexate ve vincristine gibi oldukça iki toksik ilacı kombinasyondan çıkarmak ve cyctophosphamide ile prednisonu daha düşük dozlarda uygulamak gibi bir avantaja da sahip bulunmaktayız. Bunun yanında bu tedaviden fayda görmeyen veya tekrarlanan kürlerden sonra olumlu sonuç alınamayan vakalarda Cooper kürünün uygulanması ile tedavide bir adım daha kazanmış olduğumuz kanındayız.

Sindirim sistemi kanserleri: Bazı varyasyonları olmakla beraber bu sistemin tümörlerinde kemoterapi bugün 5-fluorouracil üzerine kurulmuştur. Bu ajanın uygulama şekli için çeşitli dozlar verilmişse de her halde 12 mg/kg/gün \times 4 ve 500 mg/hafta devam tedavisi en uygun olanıdır. Bu uygulamanın ufak bir modifikasyonu olarak evvelce yapılmış olan bir çalışmamızda mide ve kolon tümörlerinde % 79 - 84 arasında değişen anti tümöral etki elde edilmiş ve mide kanserlerinde % 62.5, kolon kanserlerinde % 37.5 bir yıllık sürvi saptanmıştır. Bu kolon kanserlerinde % 12.5 ile üç yıla çıkmıştır. Bu sistemin tümörleri içerisinde özellikle rektum kanserlerinden alınan sonuçlar sürvi yönünden yeterli değildir. Fakat 1974 yılında yapılan Floransa Kanser Kongresinde Gross ve arkadaşları yalnızca cerrahi tedavi uygulanan vakalarda operasyon esnasında lumene 5-fluorouracil verilen vakaların karşılaştırılmalı sonuçlarını sunmuşlardır. Bulgularına göre 4 yıllık sürvi sade lokal vakalarda birinci grupta % 47

ikinci grupta % 72 olup, ganglion metastazlı vakalarda birinci grupta % 36 ve ikinci grupta % 53 olarak tesbit edilmiştir.

Lenfomalar: Malign lenfomalarda kemoterapi bu grup hastalıklardaki bütün diğer uygulamalar gibi Hodgkin hastalığı üzerine kurulmuştur. Diğer tipler için bazı ufak modifikasyonlar uygulanmaktadır. Bilindiği gibi Hodgkin hastalığında klasik olarak Stg I-II de radyoterapi, Stg. III-IV de bazı özel radyoterapi uygulamaları dışında kemoterapi yapılmaktadır. Uygulanan klasik standart ilaçlar alkilleştirici ajanlar, vinca alkaloidleri ve methyl hidrazin türevleridir. Ayrıca deneysel safhada olan BCNU ve bleomycin vardır. Bu ilaçlar birbir ardından tek olarak uygulandıkları gibi ilk defa DeVita ve arkadaşları tarafından ortaya atılan ve sonra çeşitli modifikasyonları yapılan dört-ilâç kombinasyonları uygulanmaktadır. Son yıllarda I ve II stage vakalarda da radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonları uygulanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu tip vakalarda radyoterapiyi takiben üç kür MOPP tedavisi uygulanan vakalarda remisyonunun daha iyi olduğu gözlenmiştir.

Uro-genital sistem kanserleri: Bu grupta kadın genital organları içerisinde serviks ve corpus kanserlerinde kemoterapi ile alınan sonuçlar radyoterapi ile alınanlarla karşılaştırılmayacak kadar yetersizdir. Serviks kanserlerinde ancak % 10-20 ve corpus kanserlerinde de % 25-35 oranında geçici antitümöral etki elde edilebilmektedir. Fakat over kanseri ve trofoplastik tümörlerde durum değişiktir. Over kanserlerinde thio-tepa ve chlorambucil ve son yıllarda bunlara ilâve olarak 5-fluorcuracil, cyclophosphamide hatta melphalan ile % 35 - 40 a varan antitümöral etki ve 1 yılı aşan sürvi elde edilmesi mümkün olmaktadır. Trofoplastik tümörlerde ise alınan sonuçlar kemoterapinin övünme meselesi olabileceği niteliktedir. Yaygın metastatik hastalıkda dahi % 90-95 e varan antitümöral etki ve uzun bir sürvi methotrexate ve vincristine ile elde edilebilmektedir.

Erkek genital organlarının içerisinde prostat kanseri tedaviye en iyi cevap veren tümörler içerisinde yer almaktadır. Östrojen ve türevleri özellikle son yıllarda ayda bir defa uygulama olanağını veren dipot şekilleri, depotoestradiol (estradiol - Leo), bu tip tümörlerde yaygın kemik ve karaciğer metastazlarında onkolojik tedavinin son adımı olarak uzun bir sürvi sağlamaktadır. Testis tümörlerinde çeşitli kombinasyonların dışında bleomycin ve vinblastine ikilisi de son yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. Fakat cerrahi tedavi ve radyoterapide de olduğu gibi kemoterapi alanında da seminomaların dışında varılan sonuçlar tatminkâr değildir.

Böbrek tümörleri içerisinde hipernefroma metatazlarında cyclophosphamide ve 5-fluorouracil ikilisi ile % 90 a varan antitümöral etki ve 1 yıla yaklaşan sürvi elde ettiğimizi işaret etmek isteriz.

Çocuk solid tümörleri: Özellikle çocuk hematoloji ve onkolojisi ile ilgili servislere müracaat eden bu vakaları kâhil onkolojisi ile uğraşan klinikler daha az görmektedirler. Bu tip vakalar içerisinde ileri çocuk yaşlarında raslanması sebebiyle Ewing sarkomu vakalarını gözlemek yeteneğimiz olmaktadır. Bu tip tümörlerde cyclophosphamide ve vincristine ikilisi ileri derecede palyasyon sağlamakta ve 1 yılı aşan sürvi elde edilebilmektedir.

Yumuşak doku tümörleri: Genellikle cerrahi tedavi dışındaki onkoloji tedavi yöntemleri ile yeterli palyasyon sağlama yeteneklerimiz kısıtlı olan bu tip sarkomalarda actinomycin-D ve vincristine ikilisi ile oldukça yeterli sonuçlara vardığımızı bildirmekte fayda umarız.

Primeri tesbit edilemeyen tümörler: 1969 yılında Costanzi ve Coltman primeri tesbit edilemeyen ve yaygın metastatik hastalık tablosu gösteren tümörlerde vincristine, methotrexate, 5-fluorouracil ve cyclophosphamide dört-ilâç kombinasyonu ile olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Bu tip vakalarda aynı uygulama ile aldığımız anti-tümöral etki % 72-73 oranını bulmuş ve büyük bir kısım vakada 1 yıla yaklaşan sürvi elde edilmiştir.

Klinikte sık görülen bu tümörler dışında daha ender olarak görülen diğer tip tümörlerde de çeşitli klinik kemoterapi yöntemleri bulunmaktadır. Bunlardan başka gene klinikte sık görülen lösemilerde tedavi hematoloji klinikleri tarafından yapılmaktadır.

Kanser kemoterapisinin ana hatları ile bu klinik uygulamalarında genellikle üç husus kemoterapistleri bazı zorluklar karşısında bırakmaktadır.

1. İlâçların yan etkileri
2. İlâçlara karşı rezistans
3. Sonuçların değerlendirilmesi

Sitostatik ajanlar gelişmekte olan hücrelere etkili olduklarına göre organismada tümör hücreleri yanında normal proliferasyon gösteren dokulardaki hücrelere etkili olmaktadır. Bu tip etkiyi özellikle,

- a. Hemopoetik sistem
- b. Mukozalar

gastro-entestinal sistem mukozası
diğer mukozalar

c. Gonatlar

d. Deri, tırnaklar ve saçlar

da göstermektedirler.

Rezistans ise, doğal olarak görülebildiği gibi herhangi bir sitostatik ajanın uygulanmasından sonra gerek bu ajana gerekse buna benzeyen ajanlara karşı da ikincil olarak meydana gelebilir. Bugünkü bilgilerimize bu yönden in vivo duyarlılıkta rolü olan faktörleri iki grupta toplamak mümkündür:

A. Ekstra selüler faktörler

1. Uygulama yolu
2. Ekskresyon sürati
3. Dozaj
4. Ekstraselüler deaktivasyon
5. Tümöre giriş

B. İntraselüler faktörler

1. Transport ve Difüzyon
2. Deaktivasyon artması
3. Aktivasyon azalması
4. Hedef moleküllerdeki reaksiyon
5. Hedef moleküller yapımı artması
6. Anzim özellikleri
7. Patolojik biyosimik faktörler
8. Yenileme olayı

Sonuçların değerlendirilmesi kemoterapi uygulamaları yönünden gerçekten bazı zorluklara sebep olmaktadır. Bilindiği gibi kanser tedavisinin majon endeksi «beş-yıllık» sürvidir. Eğer bu hayat uzaması dikkate alınrsa kemoterapi ile varılan sonuçları peşinen olumsuz kabul etmek gerekir. Bununla beraber alınan sonuçlar da ortadadır. Fakat herşeye rağmen bu noktada kemoterapistler tam bir anlaşmaya varamamışlardır. Her halde şimdilik her çalışma grubunun kendisine bir de değerlendirme yaparak sonuçlarını değerlendirmesi en uygun olanıdır.

Kanserde immünoloji ve immünoterapi (Ana hatlar için özet):

İmmünite klasik anlamda lenfo-retiküler sistemin enfeksiyonlar karşısında gösterdiği müdafaa reaksiyonudur. Son yıllardaki çalış-

malar bu mekanizmanın enfeksiyon amilleri dışında değişik bazı farklı etkenlerde de harekete geçtiğini göstermiştir. Gerçekten grefler ve hatta malign kolonileri ile yapılan çalışmalardan varılan sonuçlar bu doğrultudadır.

İmmünolojik etkenlere organizmanın verdiği cevabın iki ayrı evresini bugün artık biliyoruz.

1. *Fagositik evre:* Yabancı ajanın fagosite edildiği bu evrede fagositoz olayı dolaşan kandan gelen nötrofil lökositler ve hatta retikulo-endotelyal hücreler (makrofajlar) tarafından yapılmaktadır. Tek başlarına harekete geçebilen bu hücreler ayrıca komplemant ve apsoninler gibi diğer faktörlerle de ilişki kurabilirler. Eğer yabancı etken ve evrede tüm olarak ortadan kaldırılabilsen, organizmanın immün reaksiyonu sona erer. Eğer antijenik ürünler oluşursa, bunu ikinci evre izler.

2. *Lenfositik evre:* Burada hücrenel veya humoral immün mekanizmanın girişimi izlenmektedir. İmmün reaksiyonun en kompleks fazı olan lenfositik evrede iki tip hücre etkili rol oynamaktadır. Birinci tip hücre hücrenel immün fenomeni oluşturan T-lenfositlerdir. İkinci tip hücre immüncglobülinler (antikorlar) dan ibaret humoral immün fenomeni oluşturan B-lenfositlerdir.

İmmün mekanizmasının özelliklerinin verdiği yönle asrın başlarında immünolojik metodlar ve kansere karşı vaksınasyon imkânlarından faydalanılarak normal ve neoplastik hücreler arasındaki farklar konusunda birçok özellikler açıklığa kavuşturulmuştur. Daha sonraları bu sonuçlardan hareketle tümör immünolojisindeki temel deneysel çalışmalara geçilmiştir. Örneğin bu çalışmalarda alıcıların immünizasyonu yoluyla hayvan tümörlerinin gelişmesi önlenmiştir. Ayrıca aynı grup çalışmalarda greft örneklerinin alıcı tarafından kabul edilmemesinde yalnızca hipotetik tümörspesifik antijenlere karşı immünitenin bahis konusu olmadığı, hatta daha kuvvetle muhtemel olarak normal allo-antijenlere karşı duyarlılığın da olduğu gözlenmiştir.

Kabul edilmesi gerekir ki, bugün bu konuda açıklanmamış birçok bölümler bulunmaktadır. Her halde açıklığa kavuşturulması gerekli önde gelen hususlar, tümör antijenleri ile onlara immün cevaplar ve immünoteparinin imkânları hakkında neler söyleyebileceğimizdir.

Esasında hayvanlarda şimik olarak oluşturulan sarkomaların transplantlarına karşı rezistans 1943'den beri bilinmektedir. Örneğin tümör hücrelerinin intradermal inokülasyonu vasıtasıyla immün kılmış hayvanlar aynı tümörün sukutane transplantlarını kabul etme-

mektedirler. Fakat bugün biliyoruz ki, tümör-spesifik antijenler yalnızca şimik ajanlarla indüklenen tümörlerle değil viruslarla oluşturulan tümörlerle de gözlenmektedir. Bu antijenler aynı virusla oluşturulan bütün tümörler için aynı olup, farklı viruslar için değişik karakterlerdir. Bütün bu tip çalışmalar henüz tümör-spesifik antijenlerin yapısı hakkındaki özellikleri kesinlikle ortaya koymamıştır. Acaba bu antijen hücre duvarına yapışan virus partikülleri midir? veya tümör hücresi komponentleri midir? kesinlikle bilmiyoruz. Acaba virusla indüklenen tümörlerin tümör-spesifik antijeni için genetik kod viral genomlarda mıdır? yoksa bu antijenler neoplastik transformasyonun indirekt konsekansı mıdır? bilmiyoruz.

İmmünoterapinin imkânlarına gelince, belki ilerde tümör virusları vaksınasyonu veya tümör antijenleri immünizasyonu ile kanser prevantasyonu düşünülebilir. Fakat bugün, bazı sporadik hayvan deneyleri bir yana bırakılırsa, immünolojik metodlarla «koruyucu insan kanseri» deyimini kullanmak mümkün değildir.

Herşeye rağmen kısa bir geçmişi olmakla beraber günümüze kadar gelen tümör immünolojisi çalışmalarında birçok gözlemler ve sonuçların ortaya konulmuş olduğu da açıktır.

Örneğin tümör immünolojisinin deneysel hayvan çalışmalarında da tıpkı greflerin atılma mekanizmasındaki gibi gerek hücresel gerekse humoral komponentler tesbit edilmiştir. Ayrıca bu deneylerde ve insandaki organ transplantasyonlarında immünosupressif ajanların uygulanması greflerin atılmasını önleyebilmektedir.

Öte yandan bazı insan primer tümörlerinin histopatolojik bulgularındaki lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların deneysel benzerlik gösterdikleri çalışmalar da anlamlıdır.

Kanserdeki spontan regresyon gözlemleri ve immün reaksiyonların kanseri önlemesi veya progresyonu uzatmalarının da her halde bu anlamda bir yeri olması muhtemeldir.

İşte tümör immünolojisindeki bu öncel çalışmalar tedavi yönünden başlangıçta hayvan deneylerine ve daha sonra kliniğe aktarılmıştır. Bugün tedavi yöntemindeki uygulamaları üç grupta toplamak mümkündür.

1. *Pasif immünizasyon:* Bu tip uygulamada immün serum transferi yapılmaktadır. Deney hayvanlarında lösemik inokülasyonun yapılmasından 2-3 gün sonra spesifik anti-serum verilirse, sürvinin uzadığı gözlenmiştir. Fakat bugün bu tip uygulamaları henüz insanda yapma yeteneği yoktur.

2. *Adoptif immünizasyon:* Bu tip uygulamalarda tam anlamıyla immünite transferi yapılmaktadır. Bugün lösemilerde diğer tip tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda immünize donörlerden alınan lenfositler veya ekstraları transfer edilmektedir. İnsanda gerçekleştirilebilmesi mümkün olan bu uygulamanın etkisi kesinlikle belli değildir.

3. *Aktif immünizasyon:* Klinikte en geniş uygulama alanı bulunmuş olan bu yöntemde, irradiye tümör hücreleri veya tümör hücreleri ekstratları ile spesifik-aktif immünizasyon veya genel immüniteyi uyaran ajanlarla nonspesifik-aktif immünizasyon uygulanmaktadır.

Bu tip immünizasyonun önde geleni BCG veya corynebacterium parvum veya sentetik maddelerle yapılan nonspesifik-aktif immünizasyondur. Bu tip uygulamadan varılan deneysel laboratuvar çalışmaları ve klinik sonuçlarının belli başlılarını sıralamak mümkün olabilecektir.

— Mathé'nin çalışma arkadaşları I. Ulusal Türk Kanser Kongresinde (1975) deneysel 110 fare üzerinde yaptıkları bir çalışmada evvelce BCG uygulanmış olan hayvanların deneysel virus lösemisini daha hafif geçirdiklerini bildirmişlerdir.

— Gene aynı grup çalışmacı 4 yılda izledikleri 168 lenfoblastik lösemili vakanın % 33 ünde henüz nüks tesbit etmediklerini ve diğer vakalarda 18 ayda nüks görüldüğünü fakat bu nüksü de atlatanların yeni nüksler göstermediklerini bildirmişlerdir .Ayrıca akut miyeloblastif lösemilerde yalnızca kemoterapi ile 340 gün remisyon, buna immünoterapinin kombinasyonu ile 500 günü geçen ve açıklama esnasında devam etmekte olan remisyonu bildirmişlerdir.

— BCG aşısı yapılan çocuklarda akut lösemi insidensinin düşük olduğu tesbit edilmiştir.

— Ciltte malign melanoma lezyonlarına BCG enjekte edildiğinde bu lezyonlarla beraber diğer lezyonların da gerilediği görülmüştür.

— Bunlardan başka Ralf grubu osteosarkomada ve Israel grubu bronş karsinomunda çalışmışlar fakat olumlu sonuç alamamışlardır.

— Meme kanserinde geniş bir çalışma yapan Israel grubu immün mekanizmasının eksikliğinin meme kanserinde prognozun kötü olmasında rolü olduğunu kabul ettiklerini bildirmişlerdir. 1974 yılında Floransa'da yapılan XI. Kanser Kongresine getirdikleri çalışma sonuçlarında 12, 18 ve 24 aylık sürvinin kontrol gruplarında % 35, % 12 ve % 7 olduğu halde, bu yalnızca kemoterapi uygulanan kontrol grubuna karşılık, kemoterapi ve immünoterapi uygulanan grupta aynı sürvinin % 65. % 46.5 ve % 16 olduğunu açıklamışlardır.

Bugün nonspesifik-aktif immünizasyon için taze BCG klasik şekilde uygulanmaktadır. 2 yıl süren immünizasyon sırasında BCG ye karşı toleransın gerektiği şekilde rahat olmadığı izlenmektedir. Bazı ender vakalarda fistülizasyon ve adenopati dışında genellikle ateş ve splenomegali sık olarak görülmektedir. Fakat herşeye rağmen BCG kesildikten sonra bu tip reaksiyonların ortadan kalktığı izlenmektedir.

C.B. parvum ile yapılan çalışmalarda intolerans görülmemekle beraber uygulamanın intramüsküler olması sebebiyle lokal ağrı husule gelmektedir. Sentetik polinükleotidlerle yapılan çalışmalar da olumlu sonuçlar vermiştir.

Deneysel ve klinik çalışmalar göstermektedir ki, immünoterapide immünizasyon materyalinin rolü kadar her halde host faktörlerinin rolü de önemlidir. Ayrıca yüzeysel antijene hangi tip kanserlerin sahip olduğunun ortaya konulması da önemli bir faktör olsa gerektir.

Özet

Bugün ilk adımlarını atmakta olan immünoterapi çalışmalarının verdiği sonuçlara göre, her halde kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonlarının kanser tedavisinde onkolojinin bilinen klasik tedavi metodlarında yeni bir aşama olabileceğidir. Öyle düşünüyoruz ki, indirekt ve mümkün immünoterapinin en etkili metodu kanser antijenlerine karşı spesifik olarak yönelmiş immün reaksiyonların indüksiyonu veya artırılması şeklinde olmalıdır.

Summary

Cancer chemotherapy and immunotherapy have been reviewed by the author.